

Die Nebennierenrindenfunktion und ihre Beziehungen zu endokrinen Erkrankungen

Beispiele und Literaturübersicht

von

HANS BENSCH

aus Zeilarn

Aus der MEDIZINISCHEN KLINIK der
FRIEDRICH - ALEXANDER - UNIVERSITÄT
ERLANGEN - NÜRNBERG

(Direktor: Prof. Dr. med. N. HENNING)

DIE NEBENNIERENRINDENFUNKTION UND IHRE
BEZIEHUNGEN ZU ENDOKRINEN ERKRANKUNGEN.

BEISPIELE UND LITERATURÜBERSICHT



INAUGURAL-DISSERTATION
zur
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
zu ERLANGEN-NÜRNBERG

vorgelegt von
Hans Bensch
aus Zeilarn
1964

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr.med. Wolf-Dieter Keidel

Referent: Prof. Dr.med. Norbert Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 5. März 1965

Meinen Eltern in
Dankbarkeit gewidmet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Methodik und Kasuistik	2
Tabelle I	I
Tabelle II	V
Ergebnisse und Diskussion	5
Zusammenfassung	18
Literaturverzeichnis	20

Im Rahmen früherer Untersuchungen wurde die NNR-Funktion bei einer Reihe von Patienten mit vorwiegend endocrinen Erkrankungen untersucht und die Ergebnisse an Hand der einschlägigen Literatur diskutiert (141). Hierbei war insbesondere aufgefallen, daß die Ansprechbarkeit der neutralen 17-KS und 17-ketogenen Steroide im Harn, der 17-OHCS im Plasma, sowie der eosinophilen Leukozyten im peripheren Blut, während einer ACTH- Belastung sowohl im Einzelfalle, als auch bei verschiedenen Krankheitsbildern, erheblichen Schwankungen unterliegt. Es konnte ferner gezeigt werden, daß die Hemmung des Hypophysen-NNR-Systems im Ablauf einer Glucocorticoidtherapie zwar dosisabhängig erfolgt, daß aber nicht mit Sicherheit vorauszusagen ist, bei welchen Patienten tatsächlich die Gefahr einer sekundären NNR-Insuffizienz besteht. Das Ausmaß der Hemmung der Eigenproduktion von Glucocorticoiden der NNR ist einerseits abhängig von der Summe der Einzel-faktoren eines Organismus während einer gewissen Phase seiner Entwicklung, d. h., seines Alters oder einer Erkrankung, andererseits von der Art des applizierten Cortisonderivates. Wie im weiteren Zusammenhang zu erörtern bleibt, ist jedoch die Hypophysen-NNR-Funktion von einer weiteren Reihe von Faktoren abhängig, die diesen Regelkreis primär oder sekundär tangieren.

Neben einer Literaturübersicht neuerer Erkenntnisse auf diesem Gebiet, sollen schließlich weitere Ergebnisse von NNR-Funktionsprüfungen bei einer Anzahl endocrinologisch interessanter Fälle, sowie bei Kollagenosen, mitgeteilt werden.

Methodik und Kasuistik.

Bei 21 Patienten mit endokrinen Störungen, bei 11 Fällen mit Kollagenosen, bei einer Patientin mit progressiver Muskeldystrophie und bei 8 Fällen mit einer vorwiegend exogenen Adipositas, wurden während der Behandlung mit NNR-Hormonen oder nach operativer Therapie Kontrollen durchgeführt. Die NNR-Funktionsprüfungen erfolgten mit Hilfe einer Belastung mit 25 I.E. ACTH i.v.. Vor dem Test wurde die 24-Std.-Menge eines Tagesharns auf ihren Gehalt an neutralen 17-Ks und 17-ketogenen Steroiden untersucht. Am Tag der Belastung wurden um 8.00 Uhr die Eosinophilen im peripheren Blut gezählt und 25 ml Citrat-Blut 1:10 abgenommen. Anschließend legten wir eine i.v. Tropfinfusion mit 25 I.E. ACTH in 500 ml 5%-iger Traubenzuckerlösung an. Die Dauer der Infusion betrug genau 4 Std. . Um 12.00 Uhr wurde erneut die gleiche Plasmamenge wie beim Ausgangswert abgenommen und die eosinophilen Leukozyten um 12.00 und um 16.00 Uhr gezählt. Im Citrat-Blut erfolgte die Bestimmung der 17-OHCS nach einer modifizierten Methode von REDDY und Mitarb. (87, 138). Die neutralen 17-Ks wurden nach der Methode von ZIMMERMANN (146), modifiziert nach DREKTER (21) und WALTER (130), die ketogenen Steroide nach der Methode von NORYMBERSKI (77), modifiziert nach WALTER (siehe 138), bestimmt. Für die Auswertung der Ergebnisse verglichen wir die Ausgangswerte mit denen des Belastungstages. Für die Aufstellung von Eichtabellen kam für die neutralen 17-Ks und die 17-ketogenen Steroide Dehydroepiandrosteron als Testsubstanz zur Anwendung. Die Werte der 17-OHCS im Plasma wurden in Übereinstimmung mit anderen Autoren auf Cortison bezogen. Kritische Betrachtungen über die einzelnen Methoden der Steroidbestimmungen, sowie der Funktionsdiagnostik des Hypophysen-NNR-Systems, finden sich bei 116, 128, 140, 141, 6, 106. Eine wertvolle

Ergänzung stellt schließlich auch die Bestimmung der 17-OHCS im Parotis-
speichel dar, wie sie von SHANNON und Mitarb. (108) empfohlen wurde, und
wie sie auch von uns bei geeigneten Fällen vorgenommen wird. Auch H.F.
WEST⁺ hat dieses Verfahren bereits an einem gewissen klinischen Patienten-
gut mit Erfolg geprüft. Für die Diagnostik des Morbus Cushing ist auch
insbesondere die Kenntnis einzelner Metaboliten und deren Relationen
zueinander von Interesse. COST (17) konnte nachweisen, daß die Sekretion
von Cortisol und Tetrahydro-11-Desoxycortisol bei doppelseitiger NNR-
Hyperplasie bis auf das 5-fache ansteigen kann. Die Cortisol/Corticosteron-
Sekretion nimmt signifikant ab. Bei Patienten mit NNR-Carzinom ist die
Ausscheidung von Tetra-11-Desoxycortisol hoch. Dagegen ist das Adrenogeni-
tale-Syndrom durch eine hohe Cortisol/Corticosteron-Relation und durch das
Vorhandensein großer Mengen der Harnmetaboliten des 17-Hydrogesterons ge-
kennzeichnet. Bei Patienten mit primärem und sekundärem Hyperaldostero-
nismus wurde festgestellt, daß das Verhältnis Cortisol/Corticosteron bei
gleichzeitigen hohen Aldosteronwerten reduziert war. Patienten mit einer
primären oder sekundären NNR-Insuffizienz haben eine niedrige Ausschei-
dung der Gesamt-Cortisol und Gesamt-Corticosteronwerte. Sie unterscheiden
sich von Patienten mit einem Morbus Addison durch die hohe Cortisol/Corti-
costeron-Relation und scheiden relativ hohe Mengen von Tetrahydro-11-Des-
oxycortisol aus. Bei Patienten mit einer Gesamt-Hypophysenunterfunktion
ist das Tetrahydrocortisol/Tetrahydrocortison-Verhältnis sehr hoch. Die
Aldosteronausscheidung kann dabei normal oder sogar gesteigert sein. Im
Gegensatz dazu findet man bei Patienten mit einem Adrenogenitalen-Syndrom
oft normale Werte von 11-Oxy-17-Ketoverbindungen und Aldosteron. Das
morphologisch faßbare Substrat besteht nicht selten in einer umschriebenen

⁺ persönliche Mitteilung

Hyperplasie der Zona fasciculata (7, 86). Im peripheren Blut findet man hierbei erhöhte Testosteronwerte, während die gebundenen Androgene entweder normal oder gleichfalls, gegenüber Gesunden, erhöht sind (112). Unterschiedliche Reaktionen wurden bei diesen Fällen bei Belastungs- und Hemmtesten beobachtet. Bei postpubertalem adrenal-bedingtem Virilismus, scheint außerdem eine verminderte Aktivität der 21-Hydroxylase vorzuliegen. (85), die Produktion der C_{19} -Verbindungen in der NNR ist erhöht. Obwohl C_{21} -Metaboliten des Cortisols in größeren Mengen eliminiert werden, fehlen bei diesen Fällen die klinischen Zeichen des Morbus Cushing. Auf Zusammenhänge ähnlicher Krankheitsbilder mit Schilddrüsenunterfunktionen wurde bereits früher hingewiesen (141). ROYER und Mitarb. (94) berichten über eine hereditäre Form von Struma und Hirsutismus, wobei eine vermehrte Jodraffung mit normalem Plasmajodspiegel und erhöhten Werten von 17-OHCS im Plasma festgestellt werden konnten.

Die Funktionsdiagnostik des Hypophysen-NNR-Systems hat in den letzten Jahren durch die Entwicklung von Hemmstoffen der Steroidsynthese und speziell der 11-Oxylierung von Steroiden eine besondere Bereicherung erfahren. So konnte gezeigt werden, daß Metopiron die 11-beta-Hydroxylase hemmt, wodurch die Sekretion von Cortisol, Corticosteron und Aldosteron abnimmt, während Desoxy-Cortisol und Desoxy-Corticosteron ansteigen (8, 12, 14, 30, 3, 70, 84, 97, 105, 106, 109). Durch einen Vergleich der Werte mit und ohne Metopiron läßt sich die ACTH-Reserve bestimmen, wobei auf die komplizierten direkten ACTH-Bestimmungsmethoden verzichtet werden kann. Weitere Verbindungen, wie das SU 8000, Tetralone u.a., führen zu einer Abnahme der Sekretion von Cortisol und Reichsteins-Verbindung "S", bei gleichzeitiger Zunahme von Corticosteron und Desoxy-Corticosteron.

Tabelle I.

Diagnose		17-OHCS mg%	17-KS mg/d	17-ket.St. mg/d	Eosinophile/mm ³ 0 4 8 Std. Std. std.		
Morbus Addison P.	v.ACTH n.ACTH	21,47 63,62	1,34 1,89	0,48 0,90	265	246	105
Morbus Addison F.	v.ACTH n.ACTH	7,91 13,67	1,23 2,33	0,66 5,28	287	215	262
Relat.NNR-Insuffizienz E.	v.ACTH n.ACTH	13,45 33,86	2,99 3,65	1,03 3,15	56	9	3
Relat.NNR-Insuffizienz n.Adrenalektomie wegen eines Morbus Cushing R.	v.ACTH n.ACTH	48,21 95,29	2,29 2,68	1,30 1,86	696	428	460
Relat.NNR-Insuffizienz M.	v.ACTH n.ACTH	97,40 160,08	2,05 6,58	0,29 1,34	-	-	-
Relat.NNR-Insuffizienz H.	v.ACTH n.ACTH	27,12 71,56	1,14 1,34	0,59 1,65	174	59	8
Relat.NNR-Insuffizienz, v.ACTH prädiabet.Stoffwechsella. ge, Verkleinerung der Sel- la. W.	v.ACTH n.ACTH	75,40 98,31	5,21 9,13	0,58 1,14	43	59	25
Hypophysärer Zwergwuchs, v.ACTH prädiab.Stoffwechsella. L.	v.ACTH n.ACTH	36,54 148,78	2,44 4,51	5,92 3,45	263	34	6
Progressive Sklerodermie, v.ACTH V.	v.ACTH n.ACTH	16,57 27,12	2,42 5,78	3,87 5,65	34	31	9
Progressive diffuse Sklerodermie N.	v.ACTH n.ACTH	19,77 29,38	3,01 5,70	2,93 3,18	nicht kontrolliert		
Primär chron.Polyarthri- tis H.	v.ACTH n.ACTH	35,78 104,58	3,37 3,87	1,19 1,54	328	65	-
Primär chron. Polyar- thritis G.	v.ACTH n.ACTH	13,94 39,55	1,11 1,65	0,73 1,47	600	120	20
	n.35 Tagen						
	v.ACTH n.ACTH	19,96 53,48	0,99 1,72	1,08 2,20			

Diagnose		17-OHCS	17-KS	17-ket.St.	Eosinophile/mm ³		
		ing%	mg / d	mg / d	0 Std.	4 Std.	8 Std.
Primär chron.Polyarthriti-	v.ACTH	46,27	1,80	0,31	331	218	75
tis	n.ACTH	66,89	3,66	2,60			
L.							
Prim.chron.Polyarthriti-	v.ACTH	22,22	3,30	2,73	187	62	6
K.	n.ACTH	45,58	4,69	3,54			
Prim.chron.Polyarthriti-	v.ACTH	7,91	2,03	0,94	287	106	12
N.	n.ACTH	14,31	4,04	1,44			
Prim.chron.Polyarthriti-	v.ACTH	16,95	4,25	2,82			
R.	n.ACTH	25,61	5,81	2,37			
Chron.Polyarthriti-	v.ACTH	45,04	4,69	3,10	96	68	18
Ch.	n.ACTH	64,89	5,15	3,32			
	n.3Tagen						
	v.ACTH		5,24	1,59			
	n.ACTH		5,28	2,90			
	n.32 Tagen						
	v.ACTH	41,05	1,09	6,64	70	59	147
	n.ACTH	114,88	2,31	6,96			
Chron. Polyarthriti-	v.ACTH	17,33	8,78	0,33			
H.	n.ACTH	36,54	16,17	5,50			
Endo-myocarditis,Rheum.	v.ACTH	49,72	2,77	2,78	606	362	90
Beschwerden	n.ACTH	120,90	5,91	4,33			
M.							
Progressive Muskeldystro-	v.ACTH	48,96	2,95	0,35			
phie	n.ACTH	87,76	4,62	0,77			
D.							
Adipositas	v.ACTH	87,38	2,73	0,56	259	37	9
F.	n.ACTH	146,52	8,56	2,73			
Adipositas	v.ACTH	89,27	4,38	0,51	100	25	56
W.	n.ACTH	166,10	5,28	2,55			
Adipositas,geringe NNR-	v.ACTH	158,57	4,78	6,81	203	156	31
Überfunktion	n.ACTH	564,98	7,26	7,13			
M.							
Adipositas,prädiab.Stoff-	v.ACTH	14,50	2,88	0,53	306	265	71
wechsella-	n.ACTH	241,13	4,27	2,07			
ge							
N.							

Diagnose		17-OHCS in %	17-KS mg/d	17-ket.St. mg/d	Eosinophile/mm ³		
					0 Std.	4 Std.	8 Std.
Exogene Adipositas	v.ACTH	75,71	6,66	1,63	100	27	6
H.	n.ACTH	149,91	8,14	2,75			
Adipositas	v.ACTH	42,18	8,14		106	56	3
D.	n.ACTH	72,67	12,17				
Adipositas, Hypertension,	v.ACTH	177,40	3,32	1,67	deutlich abgefallen		
Striae	n.ACTH	242,73	3,74	2,86			
S.							
Adipositas, Hypertension,	v.ACTH	120,90	4,64	1,67	140	94	6
NNR-Überfunktion	n.ACTH	215,41	7,52	3,30			
G.							
Adipositas	v.ACTH	36,72	4,10	4,20	128	78	6
L.	n.ACTH	129,00	5,28	4,60			
Adipositas	v.ACTH	48,20	7,06	2,42			
K.	n.ACTH	111,11	8,43	1,85			
Adipositas	v.ACTH	38,53	3,21	2,45	159	109	9
M.	n.ACTH	71,26	4,75	3,10			
Adipositas, Hodenatrophie	v.ACTH	89,64	5,43	3,61	271	96	12
D.	n.ACTH	116,76	7,13	5,02			
Hirsutismus, vegetative	v.ACTH	12,13	10,89		122	84	3
Dystonie	n.ACTH	26,89	15,82	1,68			
W.							
Morbus Cushing	v.ACTH	39,70	18,72	16,22	-	12	12
K.	n.ACTH	146,10	28,12	21,75			
Morb. Cushing, Hypertension	v.ACTH	93,74	1,29	2,68	187	28	6
Striae	n.ACTH	302,26	4,47	4,55			
S.							
Morb. Cushing, Virilismus	v.ACTH	53,50	6,45	2,16			
Hirsutismus	n.ACTH	155,22	7,27	3,63			
M.							
Morbus Cushing	v.ACTH	106,40	4,84	1,87	103	40	0
Sch.	n.ACTH	145,76	12,58	0,18			
	n.4 Tagen						
	v.ACTH	178,91	5,35				
	n.ACTH	257,25	5,61	2,44			

Diagnose		17-OHCS mg%	17-KS mg/d	17-ket.St. mg/d	Eosinophile/mm ³		
					0 Std.	4 Std.	8 Std.
Morbus Cushing M.	v.ACTH	45,75	10,15		171	59	9
	n.ACTH	64,63	11,07				
	n.35 Tagen						
	v.ACTH	29,85	3,27	0,52			
	n.ACTH	35,78	7,61	1,67			
	n.98 Tagen						
	v.ACTH	69,67	1,26	1,37	215	70	25
	n.ACTH	191,71	2,11	2,71			
	n.204 Tagen						
	v.ACTH	53,48	2,64	1,10	146	28	21
	n.ACTH	128,06	4,22	1,52			
Akromegalie B.	v.ACTH	39,55	1,67	0,42	190	131	47
	n.ACTH	68,17	3,34	2,22			
Leberparenchymschaden, vegetative Labilität S.	v.ACTH	285,54	5,83	0,68	81	3	0
	n.ACTH	223,28	7,30	1,12			
Nagersucht, vegetative Labilität B.	v.ACTH		6,75	0,31	65	62	12
	n.ACTH		9,79	1,08			
Orthostatische Disregu- lation, latente Tetanie S.	v.ACTH	65,16	7,24	0,29	175	56	9
	n.ACTH	111,49	8,83	0,31			
Hypochondrische Depres- sionen, essentielle Hyper- tension, Zwischenhirnstö- rung W.	v.ACTH	15,82	2,73	1,68	397	122	16
	n.ACTH	32,73	3,50	5,59			

Tabelle II.

Tier		17-KS in mg/d	17-ket.St. in mg/d
Hund 88	v.ACTH	3,17	
	n.ACTH	10,45	
Hund 89	v.ACTH	4,20	
	n.ACTH	3,39	
Hund 91	v.ACTH	0,44	1,01
	n.ACTH	1,45	2,69
Hund 92	v.ACTH	3,52	2,20
	n.ACTH	4,84	3,30
Hund 93	v.ACTH	2,16	
	n.ACTH	5,85	
Hund 94	v.ACTH	0,33	2,31
	n.ACTH	4,36	0,48
Hund 95	v.ACTH	0,69	0,51
	n.ACTH	0,66	0,85

Ergebnisse und Diskussion

In der Tabelle I. sind die Ergebnisse der NNR-Funktionsprüfungen von insgesamt 43 Patienten zusammengestellt. Es zeigt sich auch hier, daß die Reaktionen der einzelnen Steroidgruppen und ebenso der eosinophilen Leukozyten nicht immer ein einheitliches Verhalten zeigten. Sowohl in der Gruppe mit einer Unterfunktion der NNR, als auch in der Gruppe mit Morbus Cushing, finden sich Patienten, die z.B. einen Anstieg der 17-OHCS im Plasma zeigen, ohne daß gleichzeitig deutlich vermehrte Elimination von 17-ketogenen Steroiden zustande kommt. Ähnlich verhalten sich auch die neutralen 17-Ks im Harn, die besonders bei der Gruppe mit einer NNR-Unterfunktion sehr niedrige Ausgangswerte hatten. Bei einer Reihe von Patienten mit Adipositas und Hochdruck war auffallend, daß trotz erhöhter Plasma-17-OHCS-Werte, die neutralen 17-Ks und auch die 17-ket. Steroide in relativ niedrigen Mengen ausgeschieden wurden, und daß trotz eines deutlichen Anstieges der 17-OHCS im Plasma nach ACTH die untersuchten Steroide im Harn keine entsprechenden Veränderungen erkennen ließen.

Bereits in früheren Untersuchungen wurde auf die Rolle der NNR beim akuten rheumatischen Fieber, sowie bei der primär chron. Polyarthrititis, hingewiesen. Es konnte außerdem gezeigt werden, daß die NNR-Funktion bei Patienten mit einem akuten rheumatischen Fieber, entweder normal, oder sogar etwas gesteigert war, während bei schweren Fällen einer primär chron. Polyarthrititis, die Ansprechbarkeit der NNR auf ACTH reduziert war. (141) Diese Befunde konnten auch auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse weiter erhärtet werden. Auch bei Patienten mit anderen Kollagenosen, konnten ähnliche Befunde wie bei der primär chron. Polyarthrititis erhoben werden. Ähnlich wie bei Patienten mit einer NNR-Insuffizienz oder beim

Morbus Addison, ist auch bei den Patienten mit einer primär chron. Polyarthrit, der Tagesrhythmus der Corticoide (31, 38, 39) gestört, wobei aber sämtliche Übergangsformen auftreten können. Solche Befunde fanden sich auch bei Patienten, die mit Glukocorticoiden behandelt worden waren (49). Neben einer relativen NNR-Insuffizienz wurde im übrigen bei diesen Fällen eine Verminderung der Gesamt-17-Ks (71), besonders der beta-Fraktion der neutralen 17-Ks bei männlichen Individuen, beschrieben (47). Die verminderte Bildung von Glukocorticoiden bei Kollagenosen erklärt auch die günstigen therapeutischen Erfolge der Glukocorticoidtherapie bei dieser Patientengruppe (25, 81, 136, 140). Im übrigen können Substanzen, welche die DPNH-Oxydation in vitro hemmen, so z.B. Progesteron, Oestradiol, Desoxy-Corticosteron und Corticosteron, auch die Entzündung in vitro hemmen. Verbindungen, die in vitro relativ inaktiv sind, wie Testosteron, Pregnandiol, Tetrahydrocortison und Dihydrocortison, sind auch in vitro nicht in der Lage, Entzündungsprozesse zu hemmen (35). Die in neuester Zeit postulierte und verschiedentlich auch angewandte Anabolika-Glukocorticoidtherapie, ändert unter den therapeutisch applizierten Relationen nicht den entzündungshemmenden Effekt der Glukocorticoide (122).

Bei einer Patientin mit einem Rezidiv eines NNR-Tumors, bei der sich nach der ersten Operation die Symptome des Morbus Cushing zunächst voll zurückgebildet hatten, kam es innerhalb eines Jahres erneut zur Ausbildung sämtlicher Symptome. Außerdem fand sich eine erhebliche Ödemneigung und ein Aszites. Aldosteron und DOCA waren im Harn stark erhöht, sodaß an einen Misch tumor gedacht werden mußte. Einzelheiten dieses Falles werden im Zusammenhang mit ähnlichen Patienten an anderer Stelle veröffentlicht. Die Applikation von Metopiron führte bei dieser Patientin zunächst zu

einer deutlichen klinischen Besserung mit Abnahme der Mineralo- und Glukocorticoidelimination im Harn. Spirolactone allein, hatten zwar in Kombination mit Saludiuretika und Kalium-Substitution, einen deutlichen diuretischen Effekt, führten jedoch zu keiner wesentlichen Änderung der Harnsteroidwerte. Wegen niedriger Kaliumwerte von 7 - 9 mg%, mußte allerdings die Behandlung schließlich abgesetzt werden. Dagegen kam es nach der Metopirontherapie (1 Amp. /die als Infusion) innerhalb von 3 Tagen zu einer Normalisierung der Serumkaliumwerte. Nach den Berichten von GEYER (33) soll das DDD bei der Behandlung derartiger Tumoren dem Metopiron überlegen sein. Allerdings tritt nach bisherigen Erfahrungen eine temporäre Leberverfettung auf, die nach Absetzen des Präparates rückbildungsfähig ist. Im übrigen sei bezüglich neuerer Erkenntnisse auf dem Gebiet des Aldosteron, auf Übersichtsreferate, sowie Kurzvorträge des 9. Symposium der "Deutschen Endokrinologischen Gesellschaft" 1962 in Mainz, sowie des ersten Internationalen Steroid Kongresses 1962 in Mailand, verwiesen. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang eine größere Statistik von CHRISTY und Mitarb. (15), der bei 43 Patienten mit einem Cushing Syndrom, immerhin bei 28% der Patienten eine hypokalämische Alkalose feststellen konnte. Die Elektrolyt-Störungen wurden auf Grund von Aldosteron- Bestimmungen mit der Isotopen-Methode auf eine erhöhte Cortisolproduktion und Elimination zurückgeführt und nicht auf eine vermehrte Aldosteron-Sekretion. Die Autoren hatten in ihrem klinischen Material auch 5 Fälle mit bilateraler NNR-Neoplasie.

Die Therapie des Morbus Cushing, unabhängig, ob eine Mineralstoffwechselstörung oder eine diabetische Stoffwechsellage im Vordergrund steht, ist eine vorwiegend chirurgische, wenn auch günstige therapeutische Erfolge

mit einer Langzeittherapie mit niedrigen Dosen von Glukocorticoiden beschrieben worden sind. Allerdings muß hierbei berücksichtigt werden, daß Grenzfälle möglich sind, bei denen eine Malignität zunächst nicht erkannt wurde, sodaß die eingeschlagene Therapie zu einem Kunstfehler werden kann. Über eine Reihe von operativ behandelten Fällen wird gemeinsam mit der hiesigen chirurgischen Universitätsklinik berichtet werden. HARTENBACH (40), sowie KÜMMERLE und Mitarb. (55), veröffentlichten eine Reihe derartiger Fälle, wobei insbesondere auf die Substitutionsbehandlung vor und nach der Operation hingewiesen wurde; der gleiche Autor steht im übrigen auch auf dem Standpunkt, daß die Operationsbelastbarkeit im allgemeinen wesentlich verbessert werden kann, wenn prä- und postoperativ nicht nur der Eiweiß- und Elektrolythaushalt, sondern auch das endokrine System auf die Operationsbelastbarkeit vorbereitet wird (41). Die Operationsbelastung stellt bekanntlich einen Stress dar, der sich sowohl durch einen Anstieg der 17-OHCS im Plasma und Urin, als auch durch erhebliche eosinopenische Reaktionen äußert (9, 16, 22, 60, 73, 98). Neben diesen Stressreaktionen sind aber auch einzelne Fälle beschrieben, bei denen postoperativ ein- oder beidseitige Nebennierennekrosen mit dem Bild eines Waterhouse-Friedrichsen-Syndroms auftraten (123). Gefährdet sind selbstverständlich auch die Patienten, bei denen auf Grund einer Langzeittherapie mit Glukocorticoiden, eine relative NNR-Insuffizienz vorliegt. HUME (45) konnte im übrigen feststellen, daß die im Rahmen der großen Chirurgie vorgenommenen Operationen, eine maximale Ausschüttung von NNR-Steroiden hervorrufen können, während exogen hinzugefügtes ACTH keine zusätzliche Wirkung besitzt. Bei diesen Versuchen fiel auf, daß sich die Relationen von Compound F und B nach ACTH-Applikation und Traumen, wesentlich zugunsten der Compound F verschieben. Es taucht nun immer wieder die Frage auf, wie es bei diesen Prozessen zur ACTH-Ausschüttung

kommt.

Im Rahmen neuerer Arbeiten ist es im übrigen gelungen, einen Zusammenhang zwischen der Peripherie und dem ACTH-Mobilisierungsmechanismus auf neuralem Wege nachzuweisen. Es gelang, die traumabedingte ACTH-Ausschüttung durch eine Rückenmarksdurchtrennung im Bereich TH_4 zu hemmen, was bereits auf einen gewissen Zusammenhang zwischen dem NNR-Hypophysensystem einerseits, und dem Nervensystem andererseits, hinweist. Ähnliche Befunde konnte auch REDGATE (88, 89, 91, 92) an Ratten und Katzen erheben. Die zuführende Bahn soll nach diesen Untersuchungen rostral des Pons Cerebri verlaufen (90). Eine Korrelation mit dem Adrenalin-Noradrenalin und dem ACTH wird allerdings von diesem Autor abgelehnt. Versuche an Hunden (18) haben gezeigt, daß eine Durchtrennung im Bereich des Mittelhirns keinen wesentlichen Einfluß auf die Corticoid-Ausscheidung hatte, und daß sich kein Zusammenhang mit der erhöhten, durch Blutverlust bedingten Aldosteronausscheidung herstellen läßt. Dagegen fanden SETEKLEIV und Mitarb. (107) bei Katzen, daß die Stimulierung im Bereich des vorderen Cingulum, im unteren Teil des hinteren ecto- und suprasylvischen Gyrus der Hirnrinde, sowie im Gebiet des Nucleus Amygdalae, einen Anstieg der Plasma-17-OHCS um das mehr als 5- fache hervorrufen kann. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch MASON und Mitarb. (65), wonach die orbitale Oberfläche und der amygdaloide Kernkomplex an der Bahnung, die Formatio Hypocampi an der Hemmung der Hypophysen-NNR-Funktion beteiligt sind. Auch andere Hirnareale wurden, mit wechselndem Erfolg bezüglich der NNR-Stimulierung, geprüft (114). Auf die Bedeutung des Corticotrophin Releasing Factors (CRF), haben wir bereits in anderem Zusammenhang hingewiesen. (140, vgl. auch 42, 121)

Synergistische Effekte zum ACTH besitzt auch das Angiotensin, das zu einer vermehrten Ausscheidung von Hydrocortison und Corticosteron, allerdings auch von Aldosteron, führt (32). Der Wirkungsmechanismus von Angiotensin und ACTH, bezüglich der Corticosteroidbiosynthese, scheint allerdings unterschiedlich zu sein.

Die Entstehung eines Morbus Cushing stellt somit einen komplexen Vorgang dar, an dem eine Summe von Faktoren beteiligt sein können. Hierzu gehören einerseits die periphere Hormonproduktion, sowie die Inaktivierung der Corticoide, sei es durch Bindung an Eiweißkörper (Transcortin), sei es durch eine Veresterung mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure und andere Radikale, oder durch einen Abbau des Steroid-Skelettes, andererseits der CRF, ACTH und gewisse Hirnzentren und Rückenmarksbahnen. Trotz der verschiedenen Auslösungsmöglichkeiten (121), ist offenbar der Endweg der gleiche. So wies KORNEILL (53) auf eine typische Zusammensetzung der Plasma-Corticosteroide bei der Cushing'schen Erkrankung hin. Dies wird auch verständlich, da die ACTH-Wirkung in einer direkten Steigerung, sonst üblicher Synthesewege, besteht, und zu keiner Aktivierung neuer Seitenwege der Synthese von Glukocorticoiden. führt. (132). Eventuelle extra-adrenale Angriffspunkte des ACTH, z.B. die Beeinflussung von Reaktionen der juxtaglomerulären Zellen (63), dürften in diesem Zusammenhang keine Rolle spielen.

Einen weiteren Faktor bei der Entstehung eines Morbus Cushing stellt, wie bereits angedeutet, die Eiweißbindung der Cortisonderivate dar. So gelang es während der letzten Jahre nachzuweisen, daß die Hemmung der ACTH-Bildung, bzw. der Aktivierung des "Corticotrophin releasing factor",

von der Eiweißbindung bestimmter Cortisonderivate abhängt. Dieser Transcortinmechanismus (Übersicht siehe bei 139) wird z. B. auch bei der Entstehung des Morbus Cushing für die Ausbildung der klinischen Symptome verantwortlich gemacht (121). Er scheint erst im Verlaufe eines gewissen Zeitraumes zu entstehen und ist bei der Geburt noch nicht feststellbar. Neugeborene verfügen z.B. kaum über eine Transcortinaktivität (4). Eine Aktivierung der Eiweißbindung durch ACTH scheint innerhalb der ersten Lebenstage ebenso wenig möglich zu sein wie durch Oestrogene (3). Erst nach dem 42. Lebenstag steigen die anfangs sehr niedrigen Cortisolwerte (125, 126, 124) deutlich an. Obwohl auch in der Muttermilch 17-OHCS vorkommen (80), dürften hier keine Zusammenhänge mit diesen "exogenen" Steroiden bestehen.

Die Eiweißbindung von Steroiden ist im übrigen auch für die Therapie mit Glukocorticoiden von Bedeutung. Der stärkere pharmakologische und therapeutische Effekt, z.B. des Dexamethason, beruht nach Auffassung mancher Autoren nicht allein auf einer direkten Wirkung im Bereich der Zellmembranen, der verminderten Durchlässigkeit des Bindegewebes für Schocksubstanzen vermittelt einer Polymerisation von Mucopolysacchariden, auf einer stärkeren Hemmung der Regeneration des Bindegewebes (96), einer vermehrten Hemmung des RES mit Thymolyse (19, 20) und schließlich auf direkten Effekten im Stoffwechsel der Stoffsubstanzen selbst, sondern endlich auch auf einer weniger starken Bindung dieses Steroides an Plasmaproteine. So konnten FLORINI und BUYSKE (27) nachweisen, daß die Derivate mit stärkerem pharmakologischen Effekt, besonders die fluorierten Derivate, erst bei einer 260-fachen Konzentration, eine entsprechende Hemmung der Hydrocortisonbindung in dem von dem Autor angewandten Test

zeigten. Diese Untersuchungen mit Triamcinolon H^3 und Hydrocortison $4-C^{14}$, wurden auch deshalb mit markierten Substanzen vorgenommen, da sich Triamcinolon mit den üblichen Modifikationen der Porter-Silber-Reaktion nicht nachweisen läßt (129). Wir konnten diese Befunde zwar im wesentlichen bestätigen, jedoch trifft dies nur für einen Teil der synthetischen Glukocorticoide zu (135 a). Das 16-Methylenprednisolon, dessen Hypophysenhemmung wesentlich geringer ist, als die des Dexamethason oder Prednisolon, zeigte eine geringere Transcortin-Bindung als Prednisolon. Außerdem sind an diesen Bindungsvorgängen noch weitere Faktoren beteiligt: So fanden wir eine stärkere Eiweißbindung von C_{21} -Acetaten gegenüber den C_{21} freien Alkoholen von Glukocorticoidderivaten. Da nach MARGRAF und WEICHSELBAUM (59) Cortisol zu mehr als 50% im Harn als C_{21} -Acetat vorkommt und wir selbst die C_{21} -Acetat-Bildung auch für synthetische Glukocorticoide nachweisen konnten (99, 102, 1 2 a), dürften auch hier weitere interessante Beziehungen zur Pharma-Dynamik und zur Metabolisierung dieser Steroide sich herstellen lassen (31 a, 59, 59 a).

FOCHI und Mitarb. (29) betonen, daß die Rezeptoren, die durch den "feed back" - Mechanismus die Sekretion des ACTH regulieren, nicht streng spezifisch sind (vgl. auch 137). Eine Blockade sei nicht nur durch MHR-Hormone möglich, sondern auch durch Steroide, die sich von den physiologischen weitgehend unterscheiden. Andererseits beschränkt sich die Hypophysenhemmung durch Glukocorticoide nicht allein auf das ACTH. SULMAN und STEINER (117) konnten zeigen, daß bei Ratten, Kaninchen und Hunden gleichzeitig STH und LTH gehemmt wird, dagegen nicht das FSH, LH und TSH. Der blockierende Effekt des Dexamethason soll im übrigen auch direkt auf die Adenohypophyse einwirken (133). Die Therapie mit Glukocorticoiden stellt den Therapeuten daher immer wieder vor das Problem, die Hemmung der Eigen-

produktion von Steroiden auszugleichen (13, 28, 36, 56, 57, 62, 64, 68, 100, 101, 115, 141). So gelang es durch eine gleichzeitige Behandlung mit ACTH die Hemmung zu verringern und die Restitutionsphase abzukürzen. Es wird sogar eine Metopirontherapie dann empfohlen, wenn der "rebound"-Effekt durch die Hypophyse sehr verzögert einsetzt (68). Ein gewisser physiologischer Schutzmechanismus liegt auch in der Beobachtungstatsache, daß bei einer verminderten Hormoneigenproduktion der Abbau physiologischer Glukocorticoide, wie etwa des Cortisols, vermindert ist (72). Auch dieser Vorgang wird auf einen besseren Schutz durch den Transcortin-Mechanismus zurückgeführt. Kürzlich gelang die Synthese eines neuen Glukocorticoids mit einer Methylen-Gruppe am C₁₆, das eine wesentlich geringere Hypophysenhemmung aufweist als das Prednisolon, obwohl seine klinischen, pharmakologischen und antiphlogistischen Eigenschaften annähernd denen des Prednisolon entsprechen (54, 104). Die Reduzierung der glukocorticoid-bedingten Hypophysenhemmung durch Oestrogene und anabole Steroide (43, 44, 134, 135), worauf kürzlich WINKLER hinwies, spricht dafür, daß dem Transcortin-Mechanismus eine wesentliche Rolle für die Verhinderung der Hypophysenhemmung zukommt. Eine stärkere Bindung von Glukocorticoiden an Eiweißkörper vermag jedoch nicht nur die Hypophysenhemmung zu reduzieren, sondern offenbar auch den diabetogenen Effekt von Cortisonderivaten (74). Die günstige klinische therapeutische Wirkung einer kombinierten Glukocorticoid-Anabolika-Applikation, dürfte somit nicht allein in der Reduzierung kataboler Effekte zu suchen sein (24), sondern könnte außerdem auf einer Verminderung der Hemmung des Hypophysen-NNR-Systems beruhen (2, 5, 10). Die Eiweißbindung von Cortisol im Plasma kann durch Oestrogen-Behandlung stark zunehmen und hierauf wird auch der bei Schwangeren erhöhte Gehalt an gebundenen Plasma-17-OHCS zurückgeführt. Damit lassen sich auch Befunde von STEINBECK und THEILE (119) erklären, die während der 27. und 37. Woche

der Schwangerschaft, d.h. während der höchsten Oestrogen-Produktion nach ACTH einen geringeren Anstieg der Corticoide im Harn aufwiesen als eine entsprechende Kontrollgruppe. Es fiel hierbei das unterschiedliche Verhalten der Harn- und Plasma-17-OHCS auf. Über günstige therapeutische Ergebnisse mit einer präoperativen Ethinyloestradiol-Therapie berichten NORMAN und VOGT bei einem schweren Fall eines Morbus Cushing (76). GIPSCOMB (58) fand schließlich, daß Oestrogene die Ansprechbarkeit der NNR auf endogenes und exogenes ACTH direkt erhöhen. Die ACTH-Bindung an Zell- und Plasmaeiweiß und damit der ACTH-Transport, soll gleichfalls durch Oestrogene beeinflußt werden. Testosteron und seine Derivate bewirken, allein verabreicht, einen Anstieg des Plasma-Corticosteronspiegels. Die Abnahme des 17-OHCS-Spiegels nach Applikation von Dexamethason kann allerdings durch eine gleichzeitige Anwendung von Testosteron-Derivaten nicht verhindert werden (34). Testosteron-Derivate sollen ferner die Ausschüttung von ACTH in die Blutbahn hemmen. Interessanter Weise sollen auch die 17-Ketosteroidkonjugate an Plasmaproteine gebunden sein. nach OERTEL, KAISER und BRÜHL (79) befindet sich die größte Menge dieser Steroidgruppe in der Alpha-1-Globulinfraktion. Die 17-Ks sollen hierbei in Form von Komplexverbindungen an Sulfate, Phosphate und Lipide gekoppelt sein (78), wodurch sich hier Parallelen zu den Corticosteroiden ergeben (120). Allerdings ist noch nicht entschieden, in welcher Form diese Eiweißbindung stattfindet. Es wird jedoch diskutiert, daß auch die Glukuronid-, Sulfat- und Phosphatester an Lipoproteine gebunden werden können. Dies erscheint insofern problematisch, als die genannten Ester gut wasserlöslich sind und damit die Affinität zu Lipoproteinen nicht unbedingt gegeben ist. Im übrigen bewirken bereits Temperaturänderungen, z.B. eine Abkühlung auf 4° C, eine Dissoziation des Protein-Steroidkomplexes,

sodaß von WARREN und Mitarb. (131) empfohlen wird, bei Versuchen, die sich mit der Steroideiweißbindung befassen, die Körpertemperatur beizubehalten.

In neueren Untersuchungen konnte schließlich nachgewiesen werden, daß die physiologischen Steroide, wie Cortisol und Corticosteron im peripheren Blut als Acetate vorkommen (59). Wir konnten mit Hilfe dünnschichtchromatographischer Untersuchungen zeigen, daß synthetische Glukocorticoide vom Typ des Prednisolon, 6-alpha-Methylprednisolon und Dexamethason als Acetate über die Galle ausgeschieden werden, wobei die Acetylierung innerhalb von 20-30 Minuten nach i.v. Applikation wasserlöslicher Steroidkonjugate erfolgt (99, 102, 143, 144). Interessanterweise war bei diesen Versuchen die Acetylierung bei leberkranken Patienten deutlich reduziert, oder sie fehlte sogar völlig. Es ist daher anzunehmen, daß der Acetylierungsprozess zum größten Teil, wenn nicht sogar ausschließlich, in der Leber erfolgt. Die Rolle der Leber im Steroidstoffwechsel scheint sich somit nicht allein auf die Metabolisierung der Steroide (69, 127, Übersicht bei 139) und die Veresterung mit Glukuronsäure und Schwefelsäure und damit die Vorbereitung für eine Elimination über die Nieren zu beschränken (82), sondern sie vermag auch über die Acetylierung eine Transportform mit einem gewissen Depoteffekt zu bilden. Die Zunahme der gebundenen Plasma-17-OHCS bei schweren Nierenerkrankungen (50, 83) könnte verschiedene Ursachen haben. Neben einem vermehrten Rückstau durch die verminderte Clearance, käme auch die Vermehrung von lipoidhaltigen Plasmaeweißkörpern bei dieser Gruppe von Erkrankungen in Frage. Ebenso dürfte auch der im Anfangsstadium einer Lebererkrankung beobachtete erhöhte Plasma-17-OHCS-Spiegel auf einer Störung im Transcortinmechanismus, even-

tuell auch auf eine verminderte Oestrogeninaktivierung, zurückzuführen sein.

Auch können Glukocorticoide, z.B. Hydrocortison im Leukozyten gebunden werden (51). Eine wichtige Rolle scheint auch dem Fettgewebe zuzukommen. So gelang es, im subkutanen Fettgewebe biologisch wirksame Substanzen nachzuweisen, welche den Kohlehydrat-, Natrium- und Kaliumstoffwechsel des Organismus auf die gleiche Weise beeinflussen wie Gluko- und Mineralcorticoide (26). Über die Art der Bindung und der vorkommenden Ester ist allerdings noch nichts bekannt. Es wäre immerhin zu diskutieren, ob die in das Fettgewebe abgewanderten Steroide, entweder freie Alkohole oder Acetate sind, da diese Form am besten fettlöslich ist und offenbar auch eine Depotwirkung besitzt, wie wir in früheren Tierversuchen nachweisen konnten (142).

Alle diese Ergebnisse weisen auf interessante Zusammenhänge hin, die vielleicht auch zum Teil die unterschiedlichen Reaktionen einzelner Steroidgruppen auf ACTH erklären. Gewisse Schwierigkeiten in der Beurteilung, inwieweit ein neues Glukocorticoid wirksam ist, treten insbesondere dann auf, wenn ausschließlich von tierexperimentellen Ergebnissen auf die klinischen Effekte beim Menschen geschlossen wird (1, 23, 37, 52), wobei die Nahrung sowie die Umgebungstemperatur bei Labortieren eine wichtige Rolle spielt (75, 103, 113). Es bestehen ja auch Speziesunterschiede sowie Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Individuen. Es konnten z.B. unterschiedliche Enzymaktivitäten steroidmetabolisierender Fermente in männlichen und weiblichen Rattenlebern gefunden werden (95). Während etwa bei Ratten akzessorische NN in 80% vorkommen, sind sie beim Menschen nur in Ausnahmefällen anzutreffen. SIM und Mitarb. (110) lehnen

jedenfalls einen möglichen Einfluß akzessorischer NN nach Adrenalektomie wegen metastasierenden Mammacarcinoms auf das Tumorstadium bzw. die Rezidivneigung beim Menschen ab.

Die Gewebekomponente wurde allerdings von den meisten Autoren bisher nicht berücksichtigt. Gerade die Milieubedingungen des Einflusses der Corticoide spielen eine große Rolle für die Freisetzung, die Durchlässigkeit, sowie die lokale Wirkung dieser Steroidgruppe. Eine erhöhte Ansprechbarkeit bestimmter Gewebe bzw. Enzyme kann bei bereits normalem Glukocorticoid-Blutspiegel zur Entstehung der klinischen Symptomatik eines Morbus Cushing führen. Dagegen kann eine verminderte Ansprechbarkeit des Gewebes auch bei erhöhten Hormonwerten im Plasma zu einer symptomatischen, bzw. einer klinischen, stummen Überfunktion der NNR führen (113, Lit. Übersicht siehe bei 140). Reaktionen der Glukocorticoide finden nach BUSH (11) mittels des B-Teiles des Steroidmoleküls statt; sehr wahrscheinlich nur mit der oberen Hälfte. Nach Ansicht des Autors ist die katalytische Tätigkeit dieser Steroidgruppe mehr physikalischer als chemischer Natur. Die biologische Wirkung von Glukocorticoiden wird nach HÜBENER (46) auf eine Enzyminduktion zurückgeführt. Für die Rolle von Ionen an diesen Prozessen spricht die Beobachtungstatsache, daß ein Kalziummangel im NN-Blut die Abgabe von Corticoiden aus der NNR zu hemmen vermag, ohne den Stoffwechsel selbst zu beeinflussen (93). Das Fehlen von Mg⁺⁺, Phosphationen oder Kalium, hat dagegen keinen Einfluß auf die Prozesse, während ein sehr hoher Kaliumspiegel die Elimination von NNR-Hormonen aus der NNR steigert. Zusatz von 10^{-4} m DNP mit und ohne ACTH bewirken eine Unterdrückung der 11-beta, 17-alpha und 21-Hydroxylierung, während die Umwandlung der delta 5-3 beta-OH-Gruppe zum delta 4-3 Keton nicht beeinflusst wird (93).

Zusammenfassung.

Bei 43 Patienten, vorwiegend solchen mit endocrinen Erkrankungen, sowie Kollagenosen, wurden NNR-Funktionsprüfungen vorgenommen. Es zeigte sich auch hier, daß die Reaktionen der einzelnen Steroidgruppen und ebenso der eosinophilen Leukozyten, nicht immer ein einheitliches Verhalten erkennen ließen. Bei der Gruppe mit einer Unterfunktion der NNR, aber auch bei der Gruppe mit Morbus Cushing, fanden sich Patienten, die z.B. einen Anstieg der 17-OHCS im Plasma zeigten, ohne daß gleichzeitig eine vermehrte Ausscheidung von 17-ketogenen Steroiden festzustellen war. Bei einigen Patienten mit Adipositas und Hypertonie wurden die neutralen 17-Ks und auch die 17-keto Steroide, trotz erhöhter Plasma-17-OHCS Werte, in relativ niedrigen Mengen ausgeschieden; obwohl nach ACTH die 17-OHCS im Plasma deutlich anstiegen, zeigten die Steroide im Harn keine entsprechenden Veränderungen.

In früheren Untersuchungen wurde bereits auf die Rolle der NNR beim akuten rheumatischen Fieber, sowie bei der primär chron. Polyarthrititis hingewiesen. Bei Patienten mit akutem rheumatischen Fieber war die NNR-Funktion entweder normal oder sogar etwas gesteigert, während bei schweren Fällen einer primär chron. Polyarthrititis die Ansprechbarkeit der NNR auf ACTH reduziert war. Die Befunde konnten auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse weiter erhärtet werden. Auch bei Patienten mit anderen Kollagenosen konnten ähnliche Befunde wie bei der primär chron. Polyarthrititis erhoben werden.

An Hand neuester Veröffentlichungen wurden die Ergebnisse ausführlich

diskutiert. Im besonderen wurden die Faktoren erörtert, die zur Entstehung eines Morbus Cushing führen können. Neben afferenten Bahnen im Rückenmark und bestimmten Hirnzentren, spielt hierbei insbesondere auch der Corticotrophin Releasing Factor als ACTH-regulierendes Prinzip, und schließlich auch die Ansprechbarkeit peripherer Gewebe, eine wesentliche Rolle in diesem Funktionskreis. An der Beeinflussung des NNR-Hypophysenreglerprinzips ist ferner auch die Eiweißbindung von Steroidhormonen beteiligt, wobei der Transcortinmechanismus selbst wieder durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst werden kann. Die Wirksamkeit synthetischer Glukocorticoide wird auf ihre, unter anderem unterschiedliche, Eiweißbindung zurückgeführt. Gleichzeitig scheint die Hypophysenhemmung durch Glukocorticoide mit der Intensität der Eiweißbindung abzunehmen. Dieser Mechanismus kann günstig beeinflusst werden durch Oestrogene, sowie anabole Steroide, die zu Oestrogenen umgewandelt werden können. Schließlich werden neuere Gesichtspunkte der Wirkungsweise, bzw. des Wirkungsmechanismus, von Glukocorticoiden auf periphere Gewebe erörtert. Während für die Glukocorticoideffekte eine Enzyminduktion verantwortlich gemacht wird, ist diese für anabole Hormone fraglich.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

=====

- 1) ATKINSON, R. M., PRATT, M. A., WOOLLETT, E.A., TOMOCH, E.G. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 261 (1962).
- 2) BERTOLA, G., FREDRIGA, G., MARANGONI, R.: Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 214 (1962)
- 3) BERTRAND, J., GILLY, R., LORRAS, B. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 279 (1962)
- 4) BERTRAND, J., GILLY, R., LORRAS, B.: Compt. rend. Soc. Biol. 154, 2317 (1960)
- 5) BEUMER, H.M., KOSTER, L. : Acta Endocrinologica , Suppl. 67; IV. Acta Endocrinologica Congress, Genf 3. - . Juli 1962; Advance Abstracts, Periodica Copenhagen, 98 (1962)
- 6) BIERICH, I.R., SCHÖNBERG, D., ECKLER, E. : Dtsch Med. Wschr. 87, 84 (1962)
- 7) BONATI, B., PAMPARI, D., MARRAMA, P. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 241 (1962)
- 8) BRAY, G.A., PLAGER, I.E. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 150 (1962)
- 9) BRITT, C.I. LLODY, J.R., BLIZZARD, R.M., HAMWIG, J., SIRAK, H.D. : Arch. Surg. 82, 584 (1961)
- 10) BUCCIANTE, G., FUSARO, A., BENEDETTI, A. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 213 (1962)

- 11) BUSH, I.E. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 33 (1962)
- 12) BUUS, O., BINDER, C., PETERSEN, F. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 150 (1962)
- 13) CALKINS, E., ENGEL, L.L., MITCHELL, D.M., CARTER, P., BAUER, W. : Arthr. a. Rheumat. 3, 204 (1960)
- 14) CHART, J., SHEPPARD, H. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 38 (1962)
- 15) CHRISTY, P.N., LARAGH, H.J. : New Engl. J. Med. 265, 1083 (1961)
- 16) COLLE, E., ULSTROM, H., BURLEY, J., GUNVILLE, R. : J. Clin. Endocr. Metabolic. 20, 1215 (1960)
- 17) COST, W.S. : Acta Endocrinologica, Suppl. 67; IV. Acta Endocrinologica Congress, Genf 3. - 7. Juli 1962; Advance Abstracts, Periodica Copenhagen, 27 (1962)
- 18) DAVIS, J.O., ANDERSON, E., CARPENTER, Ch.C.J., AYERS, C.R., HAYMAKER, W., SPENCE, W.T. : Amer. J. Physiol. 200, 437 (1961)
- 19) DORFMANN, R.I., DORFMANN, A.S., AGNELLO, E.J., FIGDOR, S.K., LAURACH, G.D. : Acta Endocrinologica, 37, 343 (1961).
- 20) DORFMANN, R.I., DORMANN, A.S., AGNELLO, E.J., FRIGDOR, S.K., LAUBACH, G.D. : Acta Endocrinologica, 37, 577 (1961)
- 21) DREKTER, I.J., HEISER, A., MC GAVACK, T. : J. Clin. Endocrin. 12, 55 (1952)
- 22) EGDAHL, R.H. : Endocrinology, 68, 574 (1961)
- 23) ELTON, R.L., ZARROW, I.G., ZARROW, M.X. : Endocrin. 65, 152 (1959)

- 24) EISENBERG, E., ALPERT, E., GORDAN, G.S. : Vortrag I. Internat. Steroidkongrß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 45 (1962)
- 25) EISENSTADT, H.B. : Amer. Pract. Dig. Treatm., 11, 599 (1960)
- 26) FAZEKAS, Gy. : Endocrinology, 40, 60 (1960)
- 27) FLORINI, I.R., BUYSKE, D.A. : J. Biol. Chem. 236, 247 (1961)
- 28) FLOYD, R., SKELTON, HYDE, P.M. : Soc. Exper. Biol. Med., 106, 142 (1961)
- 29) FOCHI, M., GAVAZZI, G., MUCIACCIA, W., PECILE, A. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 162 (1962)
- 30) FOTHERBY, K., STRONG, I.A. : Acta Endocrinologica, Suppl. 67; IV Acta Endocrinologica Congress, Genf 3. - 7. Juli 1962; Advance Abstracts, Periodica Copenhagen, 97 (1962)
- 31) FOX, M.H., MURAWSKI, J.B., BARTHOLOMAY, F.A., GIFFORD, S. : Psychomatic Medicine, 23, 1 (1961)
- 31a) FUNCK, F.W., ZICHA, L. : Med. ex p., 7, 1 (1962)
- 32) GANN, D.S., REDGATE, E.S. : Physiologist, 4, 39 (1961)
- 33) GEYER, G. : I. Internat. Endokrinologenkongreß, Advance Abstracts of Short Communications, Edited by FRITZ FUCHS, Periodica Copenhagen, 787 (1960)
- 34) GIULIANI, G., FRASCHINI, F., GAVAZZI, G. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 88 (1962)
- 35) GLENN, E.M. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 32 (1962)

- 36) GOTH, A. : Zeitschr. f. d. ges. Innere Med. u. ihre Grenzgebiete, 16, 82 (1961)
- 37) GRANT, G., SLATER : Endocrinology, 65, 731 (1959)
- 38) HALBERG, F., FRANK, G., HARNER, R., MATTHEWS, J., AAKER, R., GRAVEM, H., MELBY, J. : Experientia, 17, 262 (1961)
- 38) HALBERG, F., PETERSON, R.E., SILBER, R.H. : Endocr., 64, 222 (1959)
- 40) HARTENBACH, W. : Langenbecks Arch. klin. Chir., 297, 111 (1961)
- 41) HARTENBACH, W. : Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 3, 291 (1960)
- 42) HEARN, R.W., WEBER, E.J., RANDOPH, P.W., BARKS, N. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 107, 515 (1961)
- 43) HERMANN, M., WINKLER, G. : Arzneim. Forsch. 12, 82 (1962)
- 44) HERMANN, M., WINKLER, G. : Acta Endocrinologica, 40, 410 (1962)
- 45) HUME, D.M. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found., 51, 20 (1962)
- 46) HÜBENER, H.J. : Dtsch. med. Wschr., 87, 438 (1962)
- 47) JACQUELINE, Fr., DE TRAVERSE, P.M., DEPRAITERE, R. : Presse Med. 67, 505 (1959)
- 48) KAESER, O., KELLER, M. : Min. Med. 52, 2124 (1961)
- 49) KAKAI, M., TOKOKU. J. of Exp. Med., 11, 352 (1960)
- 50) KASANEN, A., PEKKARINNEN, A., THOMASSON, B. : Acta Endocrinologica, 30, 353 (1959)
- 51) KETCHEL, M.M. : Endocrinology, 69, 60 (1961)

- 52) KITAY, I.J. : Endocr. 68, 818 (1961)
- 53) KORNELL, L. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found., 51, 246 (1962)
- 54) KRACHT, I. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found., 51, 148 (1962)
- 55) KÜMMERLE, F., REISERT, P.M., KRAINICK, H.G., HORSTMANN, W. : Dtsch. Med. Wschr., 87, 784 (1962)
- 56) LAMPERTICO, M., GELLI, D., PERSANI, G. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 148 (1962)
- 57) LASCHET, U., HOHLWEG, W., BILZ, D. : 7. Symposion der Dtsch. Ges. f. Endokrinologie, Homburg/Saar, 21. - 23. 4. 1960
- 58) LIPSCOMB, S.H. : Acta Endocrinologica, Suppl. 67; Acta Endocrinologica Congress, Genf 3. - 7. Juli 1962; Advance Abstracts, Periodica Copenhagen, 144 (1962)
- 59) MARGRAF, H.W., WEICHSELBAUM, T.E. : Acta Endocrinologica, Suppl. 67; Acta Endocrinologica Congress, Genf 3. - 7. Juli 1962; Advance Abstracts, Periodica Copenhagen, (1962)
- 59a) MARGRAF, H.W., WEICHSELBAUM, T.E. : 1. Internat Congress on Hormonal Steroids, Milano (1962)
- 60) MARKS, L.J., CHUTE, R., O'SULLIVAN, J.V.I., GIOVANNIELLO, T.J. : Metabolism, 10, 8 (1961)
- 61) MARKS, J.L., HEISER, J.W., BRAUNSTEIN, L. : Surgery, 49, 657 (1961)
- 62) MARKS, J.L., CHUTE, R., SALLADE, R.L. : New Engl. J. Med. 264, 10 (1961)
- 63) MARKS, B.H., GARBER, B.G., MC COY, F.W. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 105, 539 (1960)

- 64) MARTINI, L., MOTTA, M., MÜLLER, E. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 21 (1962)
- 65) MASON, I.W., NAUTA, W.I.H., BRADY, I.V., ROBINSON, J.A., SACHAR, E.J. : Acta Neuroveg. 23, 4 (1961)
- 66) MATHIS, H., BATISWEILER, T., KREISELMAIER, G. : Arzneimittelforschung 10, 484 (1960)
- 67) MATHIS, H., SCHOLZE, H. : Arzneimittelforschung 12, 79 (1962)
- 68) MEAKIN, J.W., TANTONGCO, M.S., CRABBE, J., BAYLERS, T.B., NELSON, D.H.; Amer. J. Med. 19, 459 (1960)
- 69) MEIGS, R.A., ENGEL, L.L. : Endocr. 69, 152 (1961)
- 70) MELBY, J.C., ST.CYR, M., DALE, S.L. : "Iederle", Berichte aus aller Welt, 65, 21 (1961)
- 71) MERKEL, G. : Ztschr. f. d. ges. Innere Med. u. ihrer Grenzgebiete, 22, 1031 (1956)
- 72) MOOR, P., HINNCKENS, M. : Acta Endocrinologica, 17, 1 (1961)
- 73) NABARRO, D.M. : British Med. J. 11, 553, 625 (1960)
- 74) NELSON, D.H., TANNEY, H., MESTMAN, H.J., GIESCHEN, V. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 92 (1962)
- 75) NICHOLLS, D., MOLLOY, R., STAVRAKY, K., ROSSITER, R.J.,: Canad. J. Biochem. Physiol., 37, 671 (1959)
- 76) NORMAN, N., VOGT, J.H. : Acta Endocrinologica, Suppl. 67; Acta Endocrinologica Congress, Genf 3. - 7- Juli 1962; Advance Abstracts, Periodica Copenhagen, 101 (1962).
- 77) NORZYMBERSKI, J.K., STUBBS, R.D., WEST, H.F. : Lancet I/ 1276 (1953)

- 78) OERTEL, G., KAISER, E. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 173 (1962)
- 79) OERTEL, G.W., KAISER, E., BRÜHL, P. : Acta Endocrinologica, Suppl. 67; Acta Endocrinologica Congress, Genf 3. - 7. Juli 1962; Advance Abstracts, Periodica Copenhagen, 85 (1962)
- 80) OKA, M., WASZ-HÖCKERT, O., WIDHOLM, O. : Experientia, 12, 426 (1956)
- 81) ORTENZI, E., PERSANI, G.: Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 254 (1962)
- 82) ORZECZOWSKI, G. : Die Med., 42, 1649 (1958)
- 83) PEKKARINNEN, A., KASANAN, A., KALLIO, V., TALA, E. : Acta Endocr. 30, 343 (1959)
- 84) PFEIFFER, E.F., GARMENDIA, F., VAUBEL, E. : Acta Endocrinologica, Suppl. 67; IV. Acta Endocrinologica Congress, Genf 3. - 7. Juli 1962; Advance Abstracts, Periodica Copenhagen, 74 (1962)
- 85) PINSKER, P., BULTASOVÁ, H. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 245 (1962)
- 86) PIOTTI, I.E. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 102 (1962)
- 87) REDDY, W.J., NAJIB, A.H., LAIDLAW, J., RENOLD, A.E., THORN, W.G. ; J. Clin. Endocrinol. Metabol. 16, 380 (1959)
- 88) REDGATE, F.S. : Fed. Proc. 18, 125 (1959)
- 89) REDGATE, E.S. : THE Physiologist, 4, 3 (1961)
- 90) REDGATE, E.S. : Fed. Proc. 19, 292 (1960)
- 91) REDGATE, E.S. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 105, 528 (1960)

- 92) REDGATE, E.S. : Fed. Proc. 20, 185 (1961)
- 93) ROSENFELD, G. : Amer. J. Physiol. 200, 477 (1961)
- 94) ROYER, P., MICHEL, R., TUBIANA, M., BEAUIEU, E., HENRY, H., MATHIEU, H. : Sem. Hop. (Annales de Pédiatrie) 27, 15/3, 907/ p. 139-911/ p. 143 (1961)
- 95) RUBIN, B.L., STRECKER, H.J., KOFF, E.B. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 137 (1962)
- 96) SALA, O. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med Found. 51, 255 (1962)
- 97) SALGEDO DE, I. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 149 (1962)
- 98) SAMPSON, A.Ph., BROOK, B.N., WINSTONE, E.N. : Lancet I./ 1377 (1961)
- 99) SCHEIFFARTH, F., ZICHA, L. : Acta Endocrinologica, Suppl. 67; Acta Endocrinologica Congress, Genf 3. - 7. Juli 1962; Advance Abstracts, Periodica Copenhagen 93 (1962)
- 100) SCHEIFFARTH, F., ZICHA, L. : Die Med. 38, 1737 (1959)
- 101) SCHEIFFARTH, F., ZICHA, L. : Med. Klin. 56, 1465 (1961), 56, 1520 (1961)
- 102) SCHEIFFARTH, F., ZICHA, L. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found 51, 177 (1962)
- 102a) SCHEIFFARTH, F., ZICHA, L., FUNK, F.W., ENGELHARDT, M. : Acta Endocrinologica, 43, 227 (1963)
- 103) SCHÖNBAUM, E. : Fed. Proc. 19, 85 (1960)
- 104) SCHWARTZ, K., KOPETZ, K. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 255 (1962)

- 105) SCHRÖDER, R. : Dtsch. Med. Wschr. 87, 237 (1962)
- 106) SCHÄFER, E.L. : DTSCH. Med. Wschr. 86, 2257 (1961)
- 107) SETEKLEIV, J., SKAUG, O.E., KAADA, B.R. : J. Endocr. 22, 119 (1961)
- 108) SHANNON, I.L., PRIGMORE, J.R., BROOKS, R.A., FELLER, R.P. : Clin. Endocr. Metabol. 18, 1477 (1959)
- 109) SILVESTRI, F. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 39 (1962)
- 110) SIM, A.W., HOBKIRK, R., BLAIR, D.W., STEWART, J.H., FORREST, M.P.A. : Lancet II/ 73 (1961)
- 111) SIMKIN, B. : New Engl. J. Med. 264, 974 (1961)
- 112) SIMMER, H., DIGNAM, W.J., LAMB, E.J. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 245 (1962)
- 113) SLATER, G.G. : Endocr. 70, 18 (1962)
- 114) SLUSHER, A.M., HYDE, J.E. : Endocr. 68, 773 (1961)
- 115) SMELIK, P.G., SOWYER, C.H. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 163 (1962)
- 116) SOFFER, L.I. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 98 (1962)
- 117) SULMAN, F.G., STEINER, J.E. : Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap. 121, 85 (1959)
- 118) STAIB, W. : Dtsch. Med. Wschr. 87, 498, 548 (1962)
- 119) STEINBECK, A.W., THEILE, H. : Acta Endocrinologica, 36, 479 (1961)

- 120) STOA, K.F. : Acta Endocrinologica, Suppl. 67; IV. Acta Endocrinologica Congress, Genf 3. - 7. Juli 1962; Advance Abstracts, Periodica Copenhagen, 28 (1962)
- 121) TAMM, J. : Dtsch Med. Wschr. 86, 1874 (1962)
- 122) TANI, F., BALDRATTI, G., SALA, G. : Vortrag I. Internat. Steroidkongress, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 213 (1962)
- 123) TEDESCHI, G.L., PEARBODY, N.Ch. : Arch Path. 73, 6 (1962)
- 124) ULSTROM, R.A., COLLE, E., REYNOLD, J.W., BURLEY, J. : Clin. Endocr. Metabol. 21, 494 (1961)
- 125) ULSTROM, R.A., COLLE, E., REYNOLD, J.W., BURLEY, J. : J. Clin. Endocrin. Metabol. 21, 414 (1961)
- 126) ULSTROM, R.A., COLLE, E., BURLEY, J., GUNVILLE, R. : J. Clin. Endocrin. Metabol. 20, 1066 (1960)
- 127) VENUTO DE, F., WESTPHAL, U. : Biochem. Biophys. Acta, 54, 294 (1961)
- 128) VISSER, H.K.A., CRIGLER, J.F., GOLD, N.J. : Acta Endocrinologica, Suppl. 67; IV. Acta Endocrinologica Congress, Genf 3. - 7. Juli 1962 Advance Abstracts, Periodica Copenhagen, 86 (1962)
- 129) WALSER, A., SCHLUNKE, H.P. : Seperatum Experientia, 15, 71 (1959)
- 130) WALTER, K. : Klin. Wschr. 30, 474 (1952)
- 131) WARREN, J.C., SALHANICK, H. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 105, 624 (1960)
- 131a) WEICHSELBAUM, T.E., MARGRAF, H.W. : J. Clin. Endocr. 20, 1341 (1960)
- 132) WERBIN, H., CHAIKOFF, I.L. : Arch. Biochem. Biophys. 93, 476 (1961)

- 133) WIED DE, D. : Acta Endocrinologica, Suppl. 67; IV. Acta Endocrinologica Congress, Genf 3. - 7. Juli 1962; Advance Abstracts, Periodica Copenhagen, 75 (1962)
- 134) WINKLER, G., HERMANN, M. : Acta Endocrinologica, Suppl. 67; IV. Acta Endocrinologica Congress, Genf 3. - 7. Juli 1962; Advance Abstracts, Periodica Copenhagen, 99 (1962)
- 135) WINKLER, G. : Acta Endocrinologica, Suppl. 67; IV. Acta Endocrinologica Congress, Genf 3. - 7. Juli 1962; Advance Abstracts, Periodica Copenhagen, 102 (1962)
- 135a) WOLF, F., ZICHA, L., BERGNER, D., POSER, G., KLEYENSTEIBER, G. ; 10. Dtsch. Endokrinol. Symp., Wien 1962
- 136) WYSS, F. : Praxis, 50, 172 (1961)
- 137) YATES, E.F., LEEHAN, S.E., GLENISTER, D.W., DA LMAN, M.F. : Endocr. 69, 67 (1961)
- 138) ZICHA, L. : Endokrines System. In Henning, Laboratoriumsdiagnostik, 581, Berlin und München; Urban & Schwarzenberg 1959
- 139) ZICHA, L., ZICHA, I. : Mat. Med. Nordm. (im Druck)
- 140) ZICHA, L., SCHEIFFARTH, F., ZICHA, I. : In Henning: Praktische Ergebnisse neuerer klin. Forschung; Schattauer-Verlag, Stuttgart 1962
- 141) ZICHA, L., SCHEIFFARTH, F., KECK, H. : Med. Welt, 46, 2385 (1961)
- 142) ZICHA, L. : Therapie der Gegenwart, 100, 213 (1962)
- 143) ZICHA, L., SCHEIFFARTH, F., ENGELHARDT, M., TOMAT, E. : Vortrag I. Internat. Steroidkongreß, Mailand; Excerpta Med. Found. 51, 178 (1962)
- 144) ZICHA L., SCHEIFFARTH, F., BERGNER, D., ENGELHARDT, M. : Acta Endocrinologica, Suppl. 67; IV. Acta Endocrinologica Congress, Genf 3. - 7. Juli 1962; Advance Abstracts, Periodica Copenhagen, 94 (1962)

- 145) ZICHA, L., SCHEIFFARTH, F., SCHMID, E., ENGELHARDT, M. : I. Internat.
Endocrinologen Congress, Kopenhagen, 1960
- 146) ZIMMERMANN, W. : HOPPE-SEYLER : Zschr. physiol. Chem. 245, 47
(1936)

Es ist mir eine angenehme Pflicht,
Herrn Prof. Dr. med. N. Henning für
die freundliche Überlassung des
Themas meiner Dissertation und die
Übernahme des Referates zu danken.

Mein besonderer Dank gilt
Herrn Dr. med. L. Zicha für
die jederzeit bereitwillig
gewährte Unterstützung und
wertvolle Beratung bei der
Anfertigung meiner Arbeit.

Lebenslauf

Am 21. Oktober 1933 wurde ich in Lichtenrode, Oberschlesien, als viertes von sechs Kindern des Hauptlehrers Karl Bensch und seiner Ehefrau Hedwig, geb. von Piechowski, geboren. Im Jahre 1940 trat ich in die Volksschule zu Pöhrendorf ein. Durch die Flucht im Januar 1945 kamen wir nach Untertattenbach, Niederbayern. Bei Schulwiederbeginn trat ich in die Volksschule in Birnbach, Niederbayern, ein. Im Jahre 1947 wechselte ich in die Oberrealschule in Pfarrkirchen über. An der Oberrealschule in Würzburg, die ich später besuchte, erwarb ich im Juni 1956 das Zeugnis der Reife. Im gleichen Jahre begann ich an der Universität zu Würzburg mit dem Studium der Medizin, das ich an der Universität München und in Erlangen fortsetzte. Im Oktober 1959 bestand ich an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen die ärztliche Vorprüfung. Ebenfalls in Erlangen legte ich im Oktober 1963 mein medizinisches Staatsexamen mit Erfolg ab.



Buchdruck und Fotodruck: Ludwig Müller, Erlangen, Fahrstraße 5